

## Effect op valproïnezuur

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Levy RH. Clin Pharmacol Ther 1990;48:225-35.	valproïnezuur + fenytoïne	vorming hepatotxische metaboliet valproïnezuur alleen 1.30 ml/uur, met fenytoïne 2.56 ml/uur	3A
May T. Ther Drug Monit 1985;7:387- 90.	valproïnezuur + fenytoïne	halvering spiegel valproïnezuur in aanwezigheid feny	3A
Sackellares JC. Epilepsia 1981;22:437-41.	valproïnezuur + fenytoïne	ratio spiegel:dosis valpro 3.26 µg/ml:mg/kg/dag, in combinatie met feny 1.35 µg/ml:mg/kg/dag.	3A
Reunanen M. Curr Ther Res 1980;28:456.	valproïnezuur + fenytoïne	spiegel valproïnezuur alleen 333 µmol/l, in combinatie met fenytoïne 205 µmol/l (38% lager)	3A

## Effect op fenytoïne

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Riva R. Neurology 1985;35:510-5.	fenytoïne + valproïnezuur	vrije fractie fenytoïne 8.3%, stabiel gedurende de dag. Combinatie met valproïnezuur: fluctuatie fenytoïne door de dag van 12.2 naar 14.7%	3A
Tsanaclis LM. Br J Clin Pharmacol 1984;18:17-20.	fenytoïne + valproïnezuur	toename vrije fractie fenytoïne van 13.5 naar 18.2%. Afname totale spiegel van 13.44 naar 10.24 µg.ml. Vrije plasma concentratie en speeksel concentratie gelijk. Geen invloed metabolisme na 20 dagen.	3A
Perucca E. Clin Pharmacol Ther 1980;28:779-89.	fenytoïne + valproïnezuur	toename vrije fractie fenytoïne van 9.6 naar 15.6%, klaring van 33.8 naar 43.9 ml/hr/kg. Afname intrinsieke klaring van 348 naar 286 ml/hr/kg. Duidt op inhibitie metabolisme.	3A
Bruni J. Neurology 1980;30:1233-6.	fenytoïne + valproïnezuur	toename vrije fractie en afname totale spiegel fenytoïne in 4 patiënten. Afname feny-spiegel bij 3 patiënten tijdelijk, bij 1 blijvend. Duidt op inhibitie metabolisme fenytoïne	3A
Friel PN. Ther Drug Monit 1979;1:243- 8.	fenytoïne + valproïnezuur	afname spiegel fenytoïne van 19.7 naar 15.3 µg.ml. Vrije fractie zonder valpro 15.8%, met valpro 9.1%	3A
Sansom LN. Med J Aust 1980;2:212.	fenytoïne + valproïnezuur	afname gebonden fractie feny van 81.9 naar 74.3%, afname totale fenytoïnespiegel. Netto geen verandering in spiegel vrij fenytoïne	3A
Monks A. Clin Pharmacol Ther 1980;27:89-95.	fenytoïne + valproïnezuur	afname spiegel, toename vrije fractie fenytoïne. Netto geen verandering in berekende spiegel vrij fenytoïne	3A
Dahlqvist R. Br J Clin Pharmacol 1979;8:547-52.	fenytoïne + valproïnezuur	vrije fractie fenytoïne 11.8% fenytoïne alleen, in combinatie met valproïnezuur 15.4%	3A

## Overig

Overig	Stof	Effect
Tollefson GD. J Clin Psychopharmacol 1981;1:154-8.	fenytoïne + valproïnezuur	delirium, euforie, verwardheid enkele uren na toevoegen fenytoïne aan valproïnezuur. → Projectgroep: niet onderbouwend, is bijwerking.

## Opmerkingen

Stockley: een extreem goed gedocumenteerde interactie. Combinatie wordt veel toegepast.

Het metabolisme van fenytoïne (via CYP2C9 en CYP2C19) wordt geremd door valproïnezuur. Valproïnezuur wordt deels gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP2C19 en CYP2A6. Fenytoïne induceert het metabolisme. Tevens toename vorming hepatotxische metaboliet. Interactie is niet goed te voorspellen. Projectgroep: effect is onvoorspelbaar, controle effect/spiegel. 5x t<sub>1/2</sub> meten: wekelijks volgen fenytoïne-spiegel gedurende 5 weken (zie opmerkingen), bij twijfel eventueel vrij fenytoïne bepalen. Bij wisselen medicatie rekening houden met 'add-on'-principe: als een anti-epilepticum ineffectief blijkt kan met een ander middel worden gestart en wordt pas bij gunstig effect van dit middel met eerste middel gestopt.

Risicogroep	
-------------	--

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	14 januari 2003